



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85115459.1

(51) Int. Cl. 4: C 07 D 475/08
A 61 K 31/495

(22) Anmeldetag: 05.12.85

(30) Priorität: 12.12.84 DE 3445298

(72) Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.
Lemperterweg 1
D-7950 Biberach 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.06.86 Patentblatt 86/26

(72) Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.
Silcherstrasse 8
D-7950 Biberach 1(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.
Talfeldstrasse 34
D-7950 Biberach 1(DE)

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomaie GmbH
Postfach 1755
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72) Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.
Obere Au 5
D-7950 Biberach 1(DE)

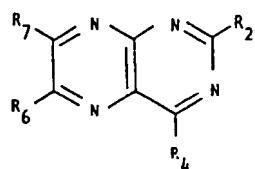
(72) Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.
Stecherweg 19
D-7950 Biberach 1(DE)

(72) Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.
laurenbühlstrasse 17
D-7951 Mittelbiberach(DE)

(72) Erfinder: Weisenberger, Hans, Dr. Dipl.-Chem.
Haydnweg 5
D-7950 Biberach 1(DE)

(54) Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

(57) Die Erfindung betrifft neue Pteridine der allgemeinen Formel



zeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R₄ und R₇ in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

Diese stellen, wenn R₂ die N-Formyl-piperazinogruppe darstellen, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I dar, in der R₂ die Piperazinogruppe darstellt, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasenhemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorwachstum.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an für sich bekannten Verfahren herstellen.

A2

259 259

185 185

in der
R₂ die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,
R₄ eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,
R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und
R₇ eine Alkyaminogruppe, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R₄, R₆ und R₇ jeder Alkylrest jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R₄ und R₇ in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

DR. KARL THOMAE GMBH
D-7950 Biberach 1

0185259

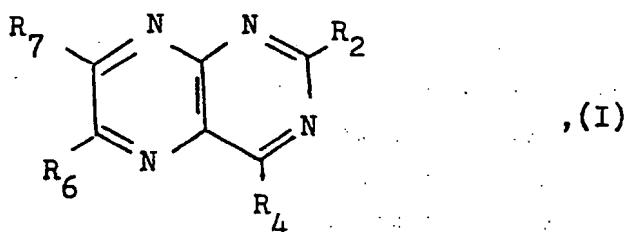
Case 5/919

Dr.Fl./Kp.

5 Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und
 deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als
 Arzneimittel

In der US-A-2.940.972 werden bereits substituierte Pteridine beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, nämlich coronarerweiternde, sedative, antipyretische und analgetische Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Pteridine der allgemeinen Formel



und deren Säureadditionssalze wertvolle Eigenschaften aufweisen. Diese stellen, wenn R_2 die N-Formyl-piperazino-15 gruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I, in der R_2 die Piperazinogruppe darstellt, und von deren Säureadditions-salze, insbesondere von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen 20 Säuren dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasen-hemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorwachstum.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_2 die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

R_4 eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thio-
5 morpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder
1-Oxidothiazolidinogruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_7 eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-,
N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thio-
10 morpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe,
wobei in den obengenannten Resten R_4 , R_6 und R_7 jeder
Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleich-
zeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoff-
atomen der Reste R_4 und R_7 in 2- oder 3-Stellung jeweils
15 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die als Zwischenprodukte geeigneten neuen 2-(N-Formyl-piperazino)-pteridine der obigen allgemeinen Formel I und deren Säure-additionssalze und die neuen 2-Piperazino-pteridine der
20 obigen allgemeinen Formel I, deren Säureadditionssalze, ins-
besondere deren physiologisch verträgliche Säureadditions-
salze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren
zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arz-
neimittel.

25 Für die bei der Definition der Reste R_2 , R_4 , R_6 und
 R_7 eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R_2 die der Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

für R_4 die der Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-,
5 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-
10 ethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-, N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,
15 für R_6 die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder Phenylgruppe und
für R_7 die der Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-
20 propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-, 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, 2-Hydroxyethylamino-, 2-Hydroxy-n-propyl-
25 amino-, 3-Hydroxy-n-propylamino-, 2-Hydroxyisopropylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propyl-
30 amino-, N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-, N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino-, 1-Oxidothiazolidino- oder Piperazinogruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind
35 diejenigen, in denen

R_2 die Piperazinogruppe,

R_4 die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

R_7 eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

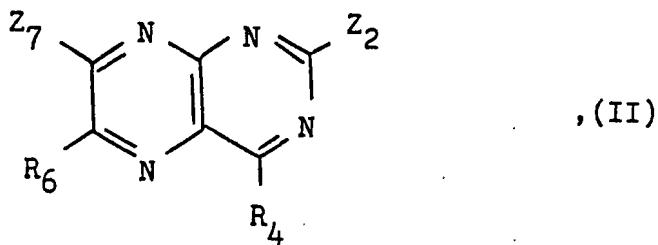
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in den R_2 und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_4 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxyethylaminogruppe und

R_7 eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe darstellen.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

25 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 und R_6 wie eingangs definiert sind,
einer der Reste Z_2 oder Z_7 eine nukleophil austauschbare
Gruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom,
5 darstellt und

der andere der Reste Z_2 oder Z_7 die für R_2 oder R_7
eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der
die Reste R_2 und R_7 die gleiche Bedeutung besitzen, auch
10 eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom,
z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einem Amin der
allgemeinen Formel

H - X , (III)

in der

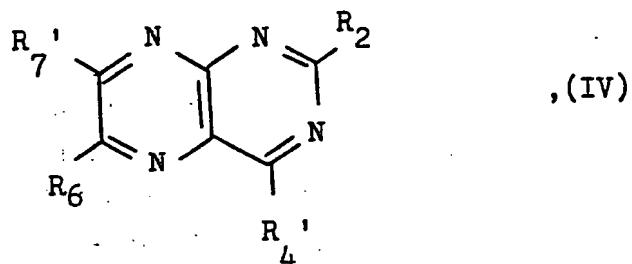
15 X die für R_2 oder R_7 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt
oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest
geschützte Piperazinogruppe darstellt, und erforderlichenfalls
anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel
20 wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylsulf-
oxid oder Dimethylglycoläther bei Temperaturen zwischen 0
und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen der Raum-
temperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs-
mittels, oder in der Schmelze durchgeführt. Hierbei kann die
25 Verwendung eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat,
Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil sein.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel wie Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Dioxan/ Wasser bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes kann auch gleichzeitig während der Umsetzung bei Verwendung eines Über- schusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel III erfolgen.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder R_7 eine 1-Oxidothiomorpholino- 15 gruppe darstellen:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_2 und R_6 wie eingangs definiert sind,
 R_4' und R_7' die für R_4 bzw. R_7 eingangs erwähnten Bedeutung
20 besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste R_4' oder R_7' eine Thiomorpholinogruppe oder R_4' auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, Methylenechlorid, Dioxan, verdünnter Schwefel- 25 ton,

säure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxi-
dationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0
und 150°C durchgeführt.

Die Oxidation wird vorzugsweise mit einem Äquivalent des
5 verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasser-
stoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisen-
säure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit
einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Tri-
fluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoe-
10 säure in Methylenchlorid oder Chloroform bei 0 bis 60°C, mit
Natriummetaperjodat in Dioxan oder Äthanol bei 80 bis 100°C,
mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Brom-
succinimid in Äthanol, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem
Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0
15 bis 20°C und mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0
bis 20°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen lassen sich in
ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch
verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen
20 Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salz-
säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,
Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Ma-
leinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemei-
25 nen Formeln II bis IV sind zum größten Teil bekannt bzw. man
erhält diese nach dem in der US-A-2.940.972 beschriebenen
Verfahren (siehe Beispiele A bis D).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen
der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Piperazinogruppe
30 darstellt, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren
physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorga-
nischen oder organischen Säuren, wertvolle pharmakologische
Eigenschaften auf, insbesondere jedoch antithrombotische und

metastasenhemmende Wirkungen und eine Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase und auf das Tumorwachstum.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin,

5 B = 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-6-phenyl-pteridin,

C = 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin,

D = 7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-
10 pteridin und

E = 7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-pteridin

auf ihre Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase (PDE) von Tumorzellen und von Humanthrombozyten *in vitro* in Anlehnung
15 an die von Pöch et al. beschriebenen Methode wie folgt untersucht (siehe Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 268, 272-291 (1971)):

a) Enzymgewinnung:

Die Phosphodiesterase wurde aus Bl6 Melanomgewebe von Mäusen
20 durch Zentrifugation des Gewebehomogenates bei 5.000 x g (15 min. 4°C) gewonnen. Die Homogenisation der Gewebe erfolgte durch wiederholtes Frieren/Auftauen und Homogenisation nach Potter-Elvehjem bzw. durch Ultraschall. Der die PDE enthaltende Homogenat-Überstand wurde portioniert und bei -25°C
25 tiefgefroren.

Die Gewinnung der Phosphodiesterase aus Humanthrombozyten erfolgte in gleicher Weise.

b) Bestimmung der PDE-Hemmung (PDE-assay):

Die Bestimmung der PDE-Hemmung durch die Prüfsubstanzen erfolgte mit 1 $\mu\text{mol/l}$ $^3\text{H-cAMP}$ als Substrat. Die PDE-Hemmung wurde durch Messung des Abbaus des eingesetzten Substrats $^3\text{H-cAMP}$ zu $^3\text{H-AMP}$ im Vergleich zur Kontrolle ohne Prüfsubstanz erfaßt.

Das gebildete $^3\text{H-AMP}$ wurde durch eine Zinksulfat-Bariumhydroxid-Fällung vom verbliebenen $^3\text{H-cAMP}$ abgetrennt.

Die Berechnung der IC_{50} als die Konzentration, die die PDE-Aktivität um 50 % hemmte, erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse.

Substanz	PDE-Hemmung (IC_{50} in $\mu\text{mol/l}$)	
	Thrombozyten	Bl6-Tumorzellen
A	0,54	4,3
B	2,2	3,1
C	0,5	0,096
D	3,6	0,78
E	3,7	8,3

Akute Toxizität:

Die orientierende akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde orientierend an Gruppen von je 10 Mäusen nach oraler Gabe einer Einzeldosis bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

Substanz	Orientierende akute Toxizität
A	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
C	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
D	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
E	> 250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Piperazinogruppe darstellt, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionsalze eignen sich aufgrund ihrer oben erwähnten pharmakologischen Eigenschaften zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogn. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.

- 10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise 2- bis 4-mal täglich 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ die Piperazinogruppe darstellt, sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/- Äthanol, Wasser/- Glycerin, Wasser/Sorbit, nichtionische Tenside wie z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Wasser-Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.
- 15 20 25 30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin

7,03 g (0,03 Mol) 2,4,7-Trichlor-pteridin werden in 100 ml Chloroform gelöst und bei 5°C mit einer Lösung von 3,0 g (0,03 Mol) Kaliumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser versetzt.

5 Anschließend tropft man 2,62 g (0,03 Mol) Morpholin in 50 ml Chloroform zu und röhrt 45 Minuten bei Raumtemperatur. Danach trennt man die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus

10 Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,4 g (86 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 187-188°C

Analog Beispiel A werden folgende Verbindungen erhalten:

2,7-Dichlor-4-piperidino-pteridin

15 Ausbeute: 67 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 152-154°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-4-benzylamino-pteridin

Ausbeute: 75 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 150-152°C (Methanol)

20 2,7-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

Ausbeute: 65 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 230-235°C

2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin

Ausbeute: 74 % der Theorie,
25 Schmelzpunkt: 178-180°C

2,7-Dichlor-4-diethanolamino-pteridin

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173-174°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-6-methyl-7-morpholino-pteridin

5 Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-232°C (Ethanol)

Beispiel B

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

35,5 g (0,114 Mol) 2,4,7-Trichlor-6-phenyl-pteridin werden
10 in 500 ml Aceton gelöst und mit 11,5 g (0,13 Mol) Natrium-
hydrogencarbonat in 120 ml Wasser versetzt. Dann wird eine
Lösung von 11,8 g (0,114 Mol) Thiomorpholin zugegeben und
noch 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung
wird in 2 l Wasser eingegossen, der erhaltene Niederschlag
15 wird gesammelt und aus Ethylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 36 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Analog Beispiel B werden folgende Verbindungen erhalten:

2,7-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

20 Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 222-224°C

2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-201°C

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170°C (Essigester)

2,7-Dichlor-4-dimethylamino-6-phenyl-pteridin

5 Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238°C (Ethylenchlorid)

2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 76 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 162-164°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-4-(N-benzyl-methylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 59 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 141-143°C (Ethanol/Dioxan)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin

15 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-200°C (Essigester)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-171°C (Essigester)

20 Beispiel C

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

zu einer Lösung von 7,6 g (0,02 Mol) 2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin in 100 ml Dioxan gibt man 5,5 g

25 (0,048 Mol) N-Formyl-piperazin in 10 ml Dioxan und lässt bei 40°C 1 Stunde röhren. Danach gibt man die Reaktionsmischung in 600 ml Wasser, saugt den Niederschlag ab und kocht ihn mit Essigester aus.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 223-226°C

Analog Beispiel C werden folgende Verbindungen erhalten:

7-Chlor-4-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-

5 phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 247°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-213°C (Essigester)

7-Chlor-4-dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-

15 pteridin

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-234°C (Essigester)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethyl-amino)-6-phenyl-pteridin

20 Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 170°C

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 63 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 143-145°C (Essigester)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-190°C (Essigester)

5 Beispiel D

2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin

7,4 g (0,025 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin werden in 150 ml Methylenechlorid gelöst und mit 4,4 g (0,05 Mol) Morpholin 15 Minuten lang bei 40°C geführt. Anschließend

10 lässt man abkühlen, versetzt mit 200 ml Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 253-255°C

15 Analog Beispiel D werden folgende Verbindungen erhalten:

7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C (Dioxan)

4-Benzylamino-2-chlor-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

20 Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 264-265°C (Ethanol)

7-Benzylamino-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-240°C (Dioxan/Ethanol)

2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-
pteridin

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192°C

5 7-Benzylamino-2-chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-170°C

10 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-
pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215°C

15 7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin
Ausbeute: 79 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 188-189°C (Dioxan)

20 2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin
Ausbeute: 74 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 197-199°C (Ethanol)

25 2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195-200°C

30 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-155°C

Beispiel 1

4,7-Dimorpholino-2-piperazino-pteridin

4,2 g (0,0125 Mol) 2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit einer Lösung von 5 10,8 g (0,125 Mol) wasserfreiem Piperazin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 1 l Wasser zugegeben und mit 2 x 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether gewaschen.

10 Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 257-259°C (Zersetzung)

Ber.: C 55,94 H 6,78 N 24,00

Gef.: 56,26 6,90 23,60

λ_{max} (Ethanol): 380, 279, 248 nm

15 Beispiel 2

7-Benzylamino-2-piperazino-4-piperidino-pteridin

5,3 g (0,015 Mol) 7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-pteridin werden in 250 ml Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 10,3 g (0,12 Mol) Piperazin am Rückfluß gekocht. 20 Nach 2 Stunden wird mit 200 ml Wasser geschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-188°C

25 Ber.: C 65,32 H 6,98 N 27,70

Gef.: 65,21 7,35 27,46

λ_{max} (Ethanol): 370, 280, 242 nm

Beispiel 3

4-Benzylamino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4-Benzylamino-2-chlor-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192°C (Methanol)

Ber.: C 57,51 H 5,98 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,35 6,12 25,29 7,24

λ_{max} (Ethanol): 375, 275, 247 nm

10 Beispiel 4

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 259-261°C (Methanol)

Ber.: C 57,52 H 5,48 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,46 5,84 25,60 7,66

λ_{max} (Ethanol): 375, 286, 247 nm

Beispiel 5

20 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172-174°C

Ber.: C 54,53 H 7,00 N 29,93

Gef.: 54,68 7,40 29,64

5 λ max (Ethanol): 384, 278, 247 nm

Beispiel 6

7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-

10 (N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C

Ber.: C 60,84 H 6,64 N 28,41

Gef.: 61,03 6,45 28,12

15 λ max (Ethanol): 372, 277, 243 nm

Beispiel 7

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-

20 hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-177°C

Ber.: C 52,28 H 6,71 N 28,70 S 8,21

Gef.: 52,06 6,44 28,42 8,35

25 λ max (Ethanol): 384, 278, 247 nm

Beispiel 8

7-Benzylamino-4-diethanolamino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 203-208°C

Ber.: C 59,42 H 6,65 N 26,40

Gef.: 59,24 6,76 26,24

λ_{max} (Ethanol): 372, 278, 243 nm

10 Beispiel 9

4-Diethanolamino-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 187-195°C

Ber.: C 53,46 H 6,98 N 27,70

Gef.: 53,11 6,94 27,53

λ_{max} (Ethanol): 382, 278, 247 nm

Beispiel 10

20 6-Methyl-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-185°C

Ber.: C 56,98 H 7,05 N 27,98
Gef.: 56,78 6,78 27,70
 λ max (Ethanol): 382, 279, 248 nm

Beispiel 11

5 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-188°C

10 Ber.: C 54,77 H 6,78 N 26,90 S 7,70
Gef.: 54,99 7,05 26,69 7,93
 λ max (Ethanol): 382, 280, 247 nm

Beispiel 12

15 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

2,92 g 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-2-piperazino-pteridin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 1,72 g m-Chlorperbenzoësäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird ein-
20 rotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert.
Ausbeute: 1,1 g (36 % der Theorie),
25 Schmelzpunkt: 223-226°C

Ber.: C 50,23 H 6,45 S 7,88
Gef.: 49,93 6,42 8,03
 λ_{max} (Ethanol): 386, 278, 245 nm

Beispiel 13

5 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

3,2 g (7 mMol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 2,2 g (21 mMol) Benzylamin in 15 ml Dioxan am Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden 10 wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand in 100 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, getrocknet und über eine kurze Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Methanol 15:1 chromatographiert. Anschließend wird die Substanz aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-221°C

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

20 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C (Essigester)

25 2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252°C (Wasser)

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 165-175°C

5 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxy-ethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 135-155°C

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-

10 thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 155°C

4,7-Di-(N-methyl-benzylamino)-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin

15 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 50-70°C

7-Dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 40°C

25 Beispiel 14

7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1,58 g (3 mMol) 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-

phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 15 ml 10%iger Salzsäure 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen versetzt man die Lösung mit wässriger Kaliumcarbonatlösung und extrahiert das Produkt mit Chloroform. Die organische 5 Phase wird im Vakuum eingeengt und das Produkt über eine Kieselgelsäure mit Methanol/konz. Ammoniak 80:1 chromatographiert.

Ausbeute: 0,8 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115-130°C

10 Ber.: C 65,03 H 6,06 N 22,47

Gef.: 65,20 6,22 22,07

λ_{max} (Ethanol): 386, 292, 248 nm

Beispiel 15

7-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-4-
15 thiomorpholino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 70°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Gef.: 59,44 6,22 23,85

λ_{max} (Ethanol): 400, 297, 258 nm

Beispiel 16

25 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-

oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 196-199°C

Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

5 Gef.: 57,93 6,31 22,72 6,44

λ_{max} (Ethanol): 400, 295, 258 nm

Beispiel 17

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

10 Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 31 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

15 Ber.: C 61,30 H 6,71 N 24,87

Gef.: 61,52 6,73 24,75

λ_{max} (Ethanol): 398, 296, 258 nm

Beispiel 18

20 7-(N-Methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 80-110°C

Ber.: C 66,91 H 6,66 N 23,13
Gef.: 66,80 6,58 22,70
 λ_{max} (Ethanol): 395, 294, 258 nm

Beispiel 19

5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-7-thiomorpholino-pteridin analog

Beispiel 14.

10 Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100-140°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02
Gef.: 59,66 6,45 23,74

λ_{max} (Ethanol): 398, 296, 258 nm

15 Beispiel 20

4,7-Bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4,7-bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

20 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Harzartiges Produkt

Ber.: C 72,47 H 6,46 N 21,12
Gef.: 72,60 6,62 20,90

λ_{max} (Ethanol): 398, 294, 258 nm

Beispiel 21

7-Dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 129-132°C (Essigester)

Ber.: C 68,69 H 6,65 N 24,65

Gef.: 68,84 6,81 24,37

10 λ_{max} (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 22

4-(N-Methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-100°C

Ber.: C 67,71 H 6,50 N 22,57

Gef.: 67,96 6,49 22,55

20 λ_{max} (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 23

7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125-130°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Gef.: 59,44 6,71 23,65

5 λ_{max} (Ethanol): 394, 294, 257 nm

Beispiel 24

7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-morpholino-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin analog Beispiel 14.

10 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-150°C

Ber.: C 59,46 H 6,07 N 24,12 S 6,90

Gef.: 59,13 6,13 24,36 6,68

λ_{max} (Ethanol): 396, 294, 258 nm

15 Beispiel 25

7-Morpholino-4-(1-oxidothiazolidino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

0,93 g (2 mMol) 7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin werden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 0,86 20 g Natriummetaperiodat in 5 ml Wasser 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und über eine Kieselgelsäule mit Ethanol/Ammoniak 25:1 chromatographiert.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 190-250°C

Ber.: C 57,49 H 5,87 S 6,67
Gef.: 57,24 6,10 7,15
max (Ethanol): 394, 290, 258 nm

Beispiel 26

5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 25 aus 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin.

Ausbeute: 58 % der Theorie.

10 Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

Ber.: C 57,25 H 6,27 S 6,64
Gef.: 57,45 6,59 6,96
max (Ethanol): 396, 296, 255 nm

Beispiel 27

15 4,7-Bis-dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 4,7-Bis-dimethylamino-2-(N-formyl-piperazino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 85 % der Ausbeute.

Schmelzpunkt: sintert ab 50°C

20 Ber.: C 63,46 H 6,93 N 29,61
Gef.: 63,22 7,07 29,82
λ_{max} (Ethanol): 394, 293, 257 nm

Beispiel 28

6-Phenyl-2-piperazino-4,7-dipiperidino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-6-phenyl-4,7-dipiperidino-pteridin analog Beispiel 14.

5 Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

Ber.: C 68,10 H 7,47 N 24,43

Gef.: 68,00 7,47 24,29

λ_{max} (Ethanol): 400, 299, 260 nm

10 Beispiel 29

2,7-Dipiperazino-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

25,2 g (0,07 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin werden in 70 ml Ethanol mit 36 g Piperazin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch in 15 700 ml Wasser eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, in 4 N Essigsäure gelöst und mit 8 N Natronlauge wieder gefällt.

Ausbeute: 24 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

20 Ber.: C 62,44 H 6,77 N 27,31

Gef.: 62,78 6,70 27,31

λ_{max} (Ethanol): 400, 298, 260 nm

Beispiel 30

2,7-Dipiperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 29.

5 Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 80°C

Ber.: C 60,35 H 6,54 N 6,71

Gef.: 60,20 6,67 6,92

λ_{max} (Ethanol): 400, 299, 259 nm

10 Beispiel 31

7-Morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

4,6 g (0,01 Mol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin werden in 8,7 g

15 (0,1 Mol) Morpholin 1 Stunde bei 100°C erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methanol/Ammoniak 50:1 chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151-154°C (Methanol)

20 Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

Gef.: 57,99 6,13 22,22 6,65

λ_{max} (Ethanol): 398, 294, 258 nm

Beispiel 32

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog

Beispiel 31.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zersetzung)

Ber.:	C	63,01	H	5,88	N	21,77	S	6,23
10 Gef.:		62,89		6,07		21,45		6,20

Beispiel 33

7-Benzylamino-4-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog Beispiel 31.

15 Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C (Essigester)

Ber.:	C	67,20	H	6,27	N	23,22
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		67,25		6,34		23,42
-------	--	-------	--	------	--	-------

λ_{max} (Ethanol): 385, 290, 248 nm

20 Beispiel 34

4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin und Morpholin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-223°C

Ber.: C 62,32 H 6,54 N 24,23

Gef.: 62,21 6,64 24,05

5 λ_{max} (Ethanol): 400, 296, 259 nm

Beispiel 35

4,7-Bis-(1-Oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-
pteridin

10 Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-
oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und 1-Oxidothio-
morpholin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 25 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 250°C (Zersetzung)

Ber.: C 54,73 H 5,74 N 24,28

15 Gef.: 54,60 5,71 24,04

λ_{max} (Ethanol): 400, 296, 259 nm

Beispiel I

Dragées mit 4 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

Zusammensetzung:

5 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	(1)	4,0 mg
Milchzucker	(2)	27,0 mg
Maisstärke	(3)	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10 Magnesiumstearat	(5)	0,5 mg
		50,0 mg

Herstellung:

Die Stoffe 1-3 werden mit einer wässrigen Lösung von 4 gleichmäßig befeuchtet, durch 1 mm-Maschenweite gesiebt, 15 getrocknet und erneut durch 1 mm-Maschenweite gesiebt. Nach Zumischen von 5 wird die Mischung zu Dragéekernen verpreßt.

Dragéekerne: 5 mm Ø, bikonvex, rund

Dragierung:

Übliche Zuckerdragierung auf 70 mg Endgewicht.

20 Beispiel II

Tabletten mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	8,0 mg
25 Milchzucker	23,0 mg

Maisstärke	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5 Herstellung:

Analog den Dragéekernen.

Tablettenbeschreibung:

Gewicht: 50 mg

Durchmesser: 5 mm, biplan, beidseitige Facette

10 Beispiel III

Suppositorien zu 25 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-
4-thiomorpholino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

15	Wirksubstanz	0,025 g
	Hartfett (z.B. Witepsol H 19	<u>1,695 g</u>
	und Witepsol H 45)	1,700 g

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene
Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird
20 auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien-
formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel IV

Suspension mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

5	Wirksubstanz	0,16 g
	Carboxymethylcellulose	0,1 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,0 g
10	Glycerin	5,0 g
	Sorbitlösung 70 %	20,0 g
	Aroma	0,3 g
	Wasser dest.	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

15 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Röhren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Röhren evakuiert.

20

Beispiel V

Tabletten mit 100 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

25 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg

Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

5 Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschränk bei 50°C wird 10 erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger
15 Facette und einseitiger
Teilkerbe.

Beispiel VI

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

20 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
25	ca.	320,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 ab-gefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

5 Beispiel VII

Suppositorien mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piper-azino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
10	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2 000,0 mg

Herstellung:

15 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel VIII

Suspension mit 50 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-

20 4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,0 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,1 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
25	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g

0185259

Rohrzucker		10,0	g
Glycerin		5,0	g
Sorbitlösung 70%ig		20,0	g
Aroma		0,3	g
5 Wasser dest.	ad	100	ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester wobei Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es 10 wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

15 Beispiel IX

Tabletten mit 150 mg 7-Benzylamin-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	150,0	mg
	Milchzucker pulv.	89,0	mg
	Maisstärke	40,0	mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10,0	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0	mg
25	Magnesiumstearat	1,0	mg
		300,0	mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wässrigen Polyvinyl-

0185259

pyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5
mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch das-
selbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesium-
5 stearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel X

Dragées mit 75 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-
10 thiomorpholino-pteridin

1	Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Poly-
vinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte
der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer
Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser
von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten
25 Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und
mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses
Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit
der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

30 Stempel: 9 mm, gewölbt

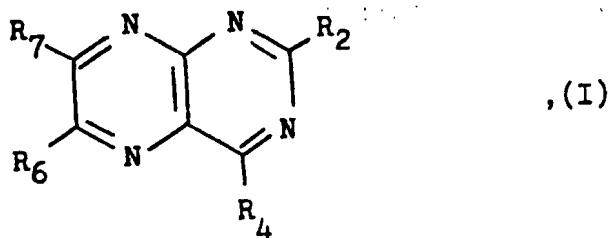
Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film ~~aus~~ **0185259** zogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs glänzt.

5 Dragéegewicht: 245 mg.

Selbstverständlich können alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe in den vorstehenden galanischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Pteridine der allgemeinen Formel



in der

R₂ die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

5 R₄ eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

10 R₇ eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R₄, R₆ und R₇ jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder 15 beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R₄ und R₇ in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

2. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in

20 der

R_4 , R_6 und R_7 wie im Anspruch 1 definiert sind und

R_2 die Piperazinogruppe darstellt, und deren Säureadditionssalze.

3. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in
5 der

R_2 die Piperazinogruppe,

R_4 die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,
Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-
amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpho-
10 lino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxido-
thiazolidinogruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

R_7 eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,
Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpho-
15 lino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piper-
azinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

4. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in
der R_2 und R_6 wie im Anspruch 3 definiert sind,

20 R_4 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-
pholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxy-
ethylaminogruppe und

R_7 eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-
amino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomor-
pholinogruppe darstellen, und deren Säureadditionssalze.

25 5. 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-
pteridin und dessen Säureadditionssalze.

0185259

6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 5.

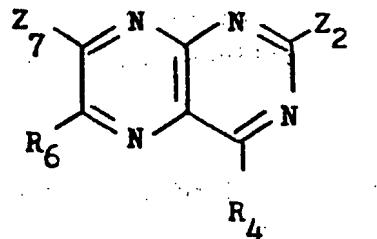
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 6 zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehreren inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



,(II)

in der

R_4 und R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste Z_2 oder Z_7 eine nukleophil austauschbare

25 Gruppe wie ein Halogenatom darstellt und

der andere der Reste Z_2 oder Z_7 die für R_2 oder R_7 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der die Reste R_2 und R_7 die gleiche Bedeutung besitzen, auch eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

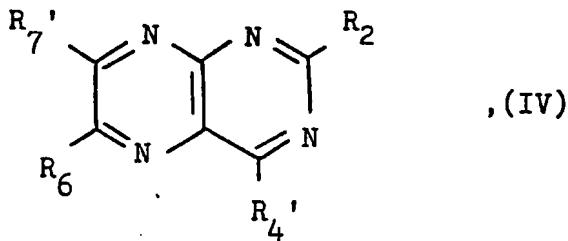
5



in der

10 X die für R_2 oder R_7 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest geschützte Piperazinogruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwandter Schutzrest abgespalten wird oder

15 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder R_7 eine 1-Oxidothiomorpholino-Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

20 R_2 und R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, R_4' und R_7' die für R_4 bzw. R_7 in den Ansprüchen 1

bis 5 erwähnten Bedeutung besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste R_4' oder R_7' eine Thiomorpholinogruppe oder R_4' auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß, oxidiert wird und

5 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.